

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Juli 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/053949 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation: **C07D 319/06**,  
319/08

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/14758

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. Dezember 2002 (23.12.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 64 592.9 21. Dezember 2001 (21.12.2001) DE

(71) Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**  
[DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: **KLAR, Ulrich**; Isegrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE). **BERGER, Markus**; Malplaquetstr. 35, 13347 Berlin (DE). **BUCHMANN, Bernd**; Erdmannstr. 44, 16540 Hohen Neuendorf (DE). **SCHWEDE, Wolfgang**; Klosterheider Weg 35, 13467 Berlin (DE). **SKUBALLA, Werner**; Mattersburger Weg 12, 13465 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



**WO 03/053949 A1**

(54) Title: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> FRAGMENTS OF EPOTHILONES AND METHOD FOR PRODUCING SUCH FRAGMENTS AND THE DERIVATIVES THEREOF

(54) Bezeichnung: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-EPOTHILON-FRAGMENTE UND VERFAHREN FÜR DIE HERSTELLUNG VON C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-FRAGMENTEN VON EPOTHILONEN UND DEREN DERIVATEN

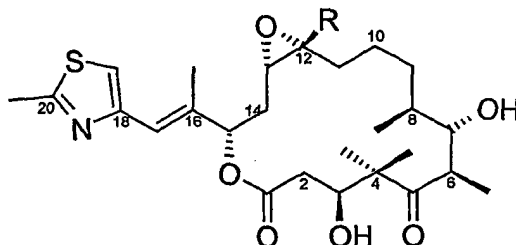
(57) Abstract: The invention relates to C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fragments of epothilones and to an efficient method for producing such fragments and the derivatives thereof.

(57) Zusammenfassung: ZusammenfassungDie vorliegende Erfindung beschreibt C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Epothilon-Fragmente und ein effizientes Verfahren für die Herstellung von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Fragmenten von Epothilonen und deren Derivaten.

- 1 -

## **C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Epothilon-Fragmente und Verfahren für die Herstellung von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Fragmenten von Epothilonen und deren Derivaten**

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R =  
5 Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH<sub>3</sub>)

10

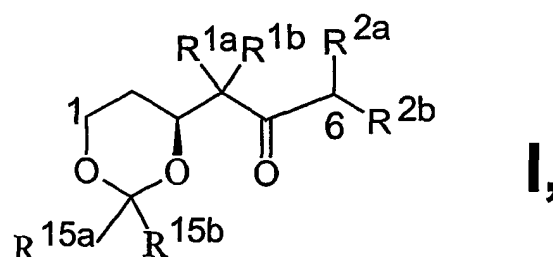
z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-  
Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol  
deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente  
Tumorlinien sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen  
15 Eigenschaften, z.B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese  
neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie  
maligner Tumoren besonders interessant.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Epothilon-  
20 Bausteine in großer Menge zur Verfügung zu stellen, die sich für die Synthese  
unterschiedlichster Epothilone und deren Derivate wie sie beispielsweise in WO  
99/07692, WO 00/49020, WO 00/01333 oder DE 199210861 beschrieben sind,  
einsetzen lassen.

In Abwandlung zu dem beispielsweise in WO 99/07692 beschriebenen  
25 Verfahren hat sich überraschenderweise gezeigt, daß durch Verwendung einer  
bislang ungenannten Schutzgruppenkombination eine deutliche Verbesserung  
der Synthese sowohl unter ökonomischen als auch ökologischen Aspekten  
möglich ist.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Epothilon-Fragmente der  
30 allgemeinen Formel I,

-2-



worin

- 5  $R^{1a}, R^{1b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_m$ -Gruppe mit  $m = 2, 3, 4$  oder  $5$ ,
- $R^{2a}, R^{2b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_n$ -Gruppe mit  $n = 2, 3, 4$  oder  $5$ ,
- 10  $R^{15a}, R^{15b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_q$ -Gruppe,  $q$  3 bis 6,
- einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten.

15

Als Alkylgruppen  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{15a}$  und  $R^{15b}$  sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

- 20 Die Alkylgruppen  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{15a}$  und  $R^{15b}$  können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxygruppen,  $C_6$ - $C_{12}$ -Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

- Als Arylreste  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{15a}$  und  $R^{15b}$  kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -Alkyl,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -Acyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -Acyloxy-Gruppen, in Frage.

30

Die Aralkylgruppen in  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{15a}$  und  $R^{15b}$  können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl,

Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen.

- 5 Die Acylgruppen in R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>15a</sup> und R<sup>15b</sup> können 1 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Als Alkenylgruppen R<sup>2a</sup> und R<sup>2b</sup> sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, in denen mindestens  
 10 eine C-C-Bindung durch eine C=C-Bindung ersetzt ist, wie beispielsweise Propenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Neopentenyl, Heptenyl, Heptadienyl, Decenyl, Decatrienyl.

Als Alkynylgruppen R<sup>2a</sup> und R<sup>2b</sup> sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, in denen mindestens eine C-C-  
 15 Bindung durch eine C≡C-Bindung ersetzt ist, wie beispielsweise Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Isopentinyl, Heptinyl, Heptadiinyl, Decinyl, Decatriinyl.

Bevorzugt sind solche Verbindungen I, in denen

- 20 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich sind und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,  
 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,  
 R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe,  
 25 q 3 bis 6,  
 bedeuten.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen I, in denen

- 30 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich sind und Methyl, Ethyl, Aryl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2 oder 3,  
 R<sup>2a</sup> Wasserstoff,  
 R<sup>2b</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,  
 R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich sind und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe, oder  
 35 R<sup>15a</sup> Wasserstoff, und  
 R<sup>15b</sup> Aryl,  
 q 4 oder 5,  
 bedeuten.

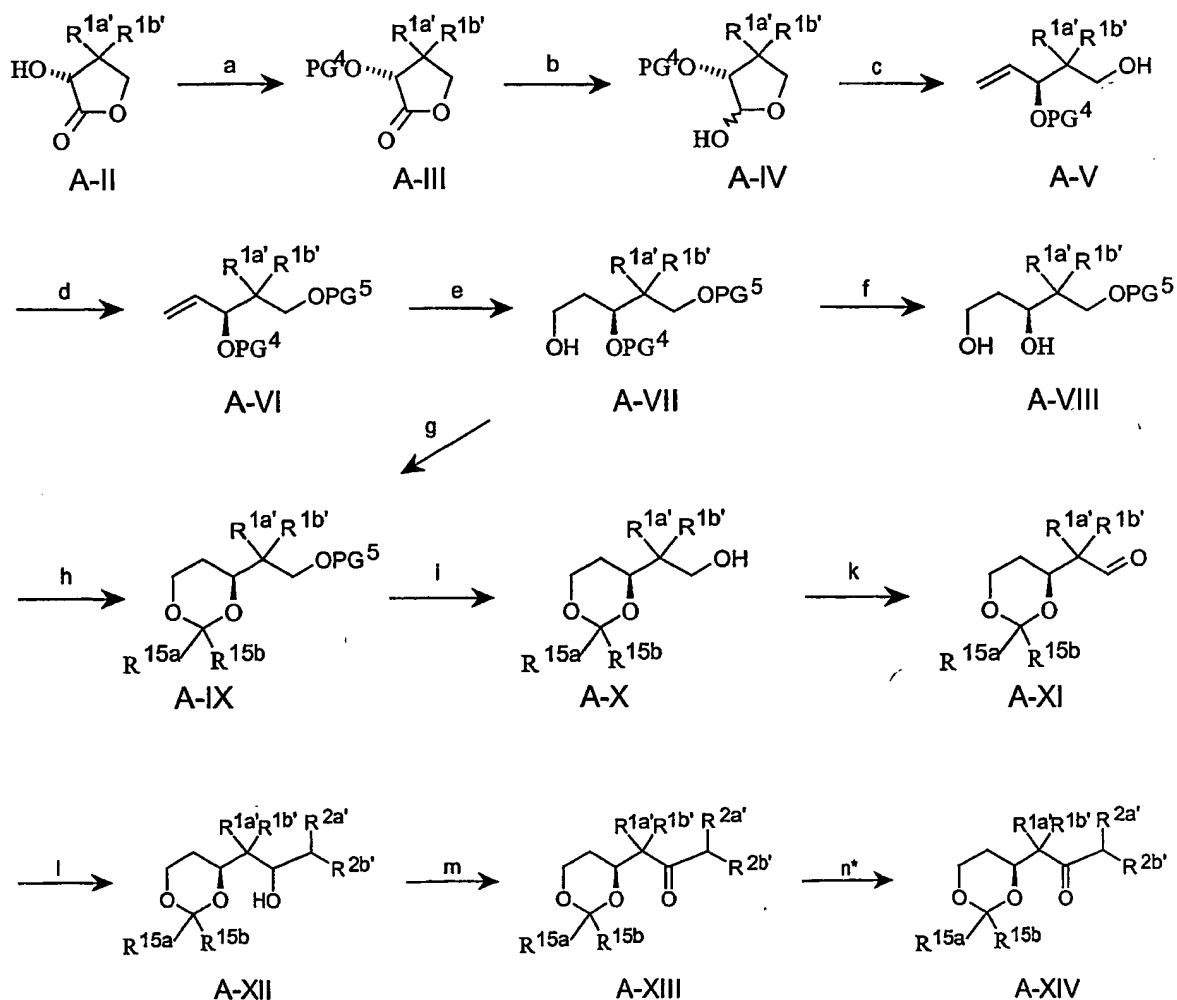
Die Teilfragmente A, in denen  $R^{1a'}=R^{1b'}=\text{Methyl}$  ist, können aus wohlfeilem Pantolacton auf effiziente Weise mit einer optischen Reinheit  $>98\%$  hergestellt werden.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im folgenden Schema 1 am Beispiel des D-(-)-Pantolactons beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-II bis A-XIV enantiomeren Verbindungen ent-A-II bis ent-A-XIV und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-II bis rac-A-XIV:

10

Schema 1



15

20

\*: nur, falls  $R^{2a'}$  und/oder  $R^{2b'}$  in A-XIII gleich Wasserstoff ist

Schritt a (A-II  $\Rightarrow$  A-III):

- Die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (A-II) wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG<sup>4</sup> kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z.B. der Methoxymethyl-,  
5 Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.
- 10 Eine Übersicht befindet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).
- Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-Rest.
- 15 Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt b (A-III  $\Rightarrow$  A-IV):

- Das geschützte Lacton A-III wird zum Lactol A-IV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z.B.  
20 Diisobutylaluminium-hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen.

Schritt c (A-IV  $\Rightarrow$  A-V):

- Das Lactol A-IV wird unter Erweiterung um ein C-Atom zum Hydroxyolefin A-V  
25 geöffnet. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Methoden wie z.B. die Olefinierung nach Tebbe, die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittigreaktion unter Verwendung von Methyltriarylphosphoniumhalogeniden wie z.B.  
30 Methyltriphenylphosphoniumbromid mit starken Basen wie z.B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

Schritt d (A-V  $\Rightarrow$  A-VI):

- 35 Die freie Hydroxygruppe in A-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG<sup>5</sup> kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG<sup>4</sup> im Schritt a (A-II  $\Rightarrow$  A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die hydrogenolytisch unter Verwendung der, dem Fachmann geläufigen Katalysatoren, gespalten werden können, wie z.B. der Benzyl-, Nitrobenzyl-, Methoxybenzyl-, oder anderweitig substituierte Benzyl-Reste.

- 5 Besonders bevorzugt ist der Benzyl-Rest.

Schritt e (A-VI  $\Rightarrow$  A-VII):

- An die Doppelbindung in A-VI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z.B. die
- 10 Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Borsäureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z.B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird
- 15 vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester vorzugsweise Alkalihydroxide wie z.B. Natriumhydroxid.

Schritt f (A-VI  $\Rightarrow$  A-VII):

- Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG<sup>4</sup> wird nun nach den dem
- 20 Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrig-alkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen
- 25 Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt g (A-VII  $\Rightarrow$  A-IX):

- Ein gemeinsamer Schutz beider Alkoholfunktionen des monogeschützten 1.3-Diols in A-VII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der
- 30 allgemeinen Formel R<sup>15a</sup>-CO-R<sup>15b</sup>, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R<sup>15a</sup>-C(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>15b</sup>, R<sup>15a</sup>-C(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>15b</sup>, R<sup>15a</sup>-C(OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-R<sup>15b</sup> worin jeweils R<sup>15a</sup> und R<sup>15b</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist
- 35 die Verwendung von para-Toluolsulfonsäure gegebenenfalls unter Zusatz von Kupfer(II)- oder Kobalt(II)-Salzen wie z.B. Kupfer(II)sulfat.

Schritt h (A-VIII  $\Rightarrow$  A-IX):

Ein Schutz beider Alkoholfunktionen des 1.3-Diols in A-VIII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel  $R^{15a}\text{-CO-}R^{15b}$ , oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln,  $R^{15a}\text{-C(OC}_2\text{H}_5)_2\text{-}R^{15b}$ ,  $R^{15a}\text{-C(OC}_2\text{H}_4)_2\text{-}R^{15b}$ ,  $R^{15a}\text{-C(OCH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O)-}R^{15b}$  worin jeweils  $R^{15a}$  und  $R^{15b}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Bevorzugt ist die Umketalisierung vorzugsweise mit 2,2-Dimethoxypropan. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von Camphersulfonsäure.

10

Schritt i ( $A\text{-IX} \Rightarrow A\text{-X}$ ):

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe  $\text{PG}^5$  wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen, gegebenenfalls substituierten Benzylether, so wird dieser mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators gespalten.

15

Bevorzugt für die Spaltung sind Wasserstoffdrücke von 1 bis 100 at, besonders bevorzugt 1-10 at.

Als Katalysatoren eignen sich die, dem Fachmann bekannten Katalysatoren basierend auf Palladium, Rhodium, Nickel oder Platin.

20

Bevorzugt ist Palladium auf Kohle oder Platin in Form von  $\text{PtO}_2$ .

Besonders bevorzugt ist Palladium auf Kohle.

Schritt k ( $A\text{-X} \Rightarrow A\text{-XI}$ ):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-X zum Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern oder die Verwendung von  $\text{SO}_3$ -Pyridin sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

30

Schritt l ( $A\text{-XI} \Rightarrow A\text{-XII}$ ):

Die Umsetzung der Aldehyde A-XI zu Alkoholen der Formel A-XII erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel  $\text{M-CHR}^2\text{a}'\text{R}^2\text{b}'$ , worin



M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste R<sup>2a'</sup> und R<sup>2b'</sup> jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

5

Schritt m (A-XII  $\Rightarrow$  A-XIII):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XII zum Keton A-XIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern oder die Verwendung von SO<sub>3</sub>-Pyridin sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

10

Schritt n (A-XIII  $\Rightarrow$  A-XIV):

Für den Fall, daß R<sup>2a'</sup> und/oder R<sup>2b'</sup> in A-XIII gleich Wasserstoff sind, besteht die Möglichkeit, hierfür einen zweiten Rest R<sup>2a'</sup>, der die oben genannten Bedeutungen, ausgenommen Wasserstoff besitzt, einzuführen. Hierzu wird unter Anwendung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid das Keton in A-XIII in das Enolat überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X-R<sup>2a'</sup>, worin X ein Halogen repräsentiert, umgesetzt. Gegebenenfalls empfiehlt sich der Zusatz eines Chelatbildners wie beispielsweise 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

15

20

Im Unterschied zu dem beispielsweise in WO 99/07692 beschriebenen Verfahren werden durch das hier beschriebene Vorgehen wesentliche Verbesserungen erzielt:

25

- Die bislang bevorzugte Schutzgruppe PG<sup>5</sup>, der kostenintensive t-Butyldiphenylsilylether, wird durch eine preiswerte, gegebenenfalls substituierte Benzyl-Schutzgruppe ersetzt.
- Durch Verwendung einer gegebenenfalls substituierten Benzyl-Schutzgruppe für PG<sup>5</sup> kann auf eine lösungsmittelintensive Reinigung der Stufen A-VI, A-X und A-XI durch Chromatographie vollständig verzichtet werden.
- Die Hydroborierung mit dem Boran-THF-Komplex gelingt jetzt in besserer Ausbeute in Gegenwart der THP-Schutzgruppe für PG<sup>4</sup> und einer gegebenenfalls substituierten Benzyl-Schutzgruppe für PG<sup>5</sup>.
- Die Menge an Boran-THF-Komplex für die Transformation A-VI nach A-VII kann von 3,0 auf 0,6 Molequivalente reduziert werden. In gleicher Weise können die Mengen an Wasserstoffperoxid und alkalischer Base reduziert werden.

30

35

A-VII kann bei diesem neuen Verfahren direkt in A-IX überführt werden.

Das Methylketon A-XVIII ( $R^{2a'} = R^{2b'} = H$ ) kann durch Kristallisation gereinigt werden, eine aufwendige und teure Chromatographie entfällt.

- 5 • A-XIV kann durch einfache Alkylierung des Ketons A-XIII mit billigen oder einfach herzustellenden Alkyl-, Alkenyl oder Alkynyl-Halogeniden erhalten werden.
- Es lassen sich bereits im Forschungslabor kg-Mengen des Bausteins A-XIV nach diesem neuen Verfahren herstellen.

Die nachstehend genannten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Fragmente A-XIII sind erfindungsgemäß bevorzugt:

- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- 5 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- 10 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- 15 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- 20 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- 25 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan
- 30 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan
- 35 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan

- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
5 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
10 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
15 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
20 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
25 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
30 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
35 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan

## Beispiel 1

**(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

## Beispiel 1a

5 **(3S)-1-Benzyl-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-pent-4-en**

Zu einer Suspension von KO-t-Bu (1600 g, 14258 mmol) in Dioxan (11 l) gibt man die Lösung von (3S)-1-Hydroxy-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-pent-4-en (1475 g, 6883 mmol), das man in Analogie zu dem in WO 99/07692 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in Dioxan (2 l) über einen Zeitraum von 2 Stunden. Nach 2 Stunden wird Benzylbromid (910 ml, 7651 mmol) über einen Zeitraum von 75 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird bei 23°C über Nacht gerührt, mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt, Wasser addiert (5 l) und mit Ethylacetat extrahiert (30l). Die vereinigten organischen Extrakte werden im Vakuum konzentriert und der Rückstand über Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan/Ethylacetat filtriert. Isoliert werden 2076 g (6819 mmol, 99,1%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89+0,91+0,92+1,00 (6H), 1,41-1,88 (6H), 3,13+3,25 (1H), 3,34+3,37 (1H), 3,45 (1H), 3,86 (1H), 3,93+4,03 (1H), 4,44-4,69 (3H), 5,13-5,29 (2H), 5,67+5,89 (1H), 7,22-7,39 (5H) ppm.

Anmerkung: Auf eine chromatographische Reinigung kann an dieser Stelle auch vollständig verzichtet werden.

## Beispiel 1b

**(3S)-1-Benzyl-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-5-ol**

Zu einer Lösung von (3S)-1-Benzyl-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-pent-4-en (2076 g, 6820 mmol) in THF (26 l) gibt man BH<sub>3</sub>-THF-Komplex (4200 ml, 1M in THF) bei 23°C über einen Zeitraum von 20 Minuten. Nach zwei Stunden kühlt man die Lösung auf 3°C und versetzt mit Natronlauge (3400 ml, 5% in Wasser) über einen Zeitraum von 1 Stunde. Es wird erneut auf 0°C gekühlt und eine Lösung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1690 ml, 30% in Wasser) zugegeben. Nach 1 Stunde bei 4°C wird das Gemisch portionsweise (10l) zu einer Natriumthiosulfatlösung (ca. 5000 g in 17 l Wasser) gegeben und mit Ethylacetat (30 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden im Vakuum konzentriert und der Rückstand über Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan/Ethylacetat filtriert. Isoliert werden 1145 g (3S)-1-Benzyl-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-5-ol (3551 mmol, 52,1%) als farbloses Öl sowie 118 g (3S)-1-Benzyl-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol (495

mmol, 7,2 %) und 172 g (3S,4RS)-1-Benzyl-oxy-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4-ol (533 mmol, 7,8 %).

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (3S)-1-Benzyl-oxy-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-5-ol δ 0,88+0,93 (3H), 0,91+0,97 (3H), 1,39-1,91 (8H), 2,05 (1H), 3,08+3,22 (1H), 3,28+3,43 (1H), 3,44 (1H), 3,58-4,02 (4H), 4,44 (1H), 4,53 (1H), 4,67 (1H), 7,24-7,36 (5H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (3S)-1-Benzyl-oxy-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol δ 0,89 (3H), 0,93 (3H), 1,64 (2H), 3,20 (1H), 3,31 (1H), 3,41 (1H), 3,72 (1H), 3,79-3,88 (3H), 4,51 (2H), 7,25-7,39 (5H) ppm.

#### Beispiel 1c

#### **4(S)-[2-Methyl-1-benzyl-oxy-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

##### Methode 1

Zu der Lösung von (3S)-1-Benzyl-oxy-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol (118 g, 495 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 l) gibt man 2,2-Dimethoxypropan (340 ml, 2775 mmol), (±)-Camphor-10-sulfonsäure (4,3 g, 18,5 mmol) und rührt die Mischung 16 Stunden bei 23°C. Das Gemisch wird in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung getropft und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert nach Filtration im Vakuum. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan und isoliert 113 g 4(S)-[2-Methyl-1-benzyl-oxy-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (406 mmol, 82,0%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (3H), 0,89 (3H), 1,29 (1H), 1,34 (3H), 1,41 (3H), 1,67 (1H), 3,14 (1H), 3,33 (1H), 3,80-3,89 (2H), 3,94 (1H), 4,48 (2H), 7,24-7,36 (5H) ppm.

Anmerkung: Auf eine chromatographische Reinigung kann an dieser Stelle auch vollständig verzichtet werden.

##### Methode 2

Eine Lösung von (3S)-1-Benzyl-oxy-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-5-ol (471 g, 1461 mmol) in Aceton (2,3 l) versetzt man mit 2,2-Dimethoxypropan (900 ml, 7345 mmol), p-Toluolsulfonsäure (27,8 g, 146 mmol) und rührt das Gemisch 22 Stunden bei 23°C. Das Gemisch wird in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung getropft, mit Wasser verdünnt (1l) und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5l) extrahiert. Die organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert nach

Filtration im Vakuum. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan und isoliert 349 g 4(S)-[2-Methyl-1-benzyloxy-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (1254 mmol, 85,8%) als farblores Öl sowie 56 g 2(RS),4(S)-[2-Methyl-1-benzyloxy-prop-2-yl]-2-(1-hydroxybut-4-yl)-[1,3]dioxan (201 mmol, 13,8 %).

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (3H), 0,89 (3H), 1,29 (1H), 1,34 (3H), 1,41 (3H), 1,67 (1H), 3,14 (1H), 3,33 (1H), 3,80-3,89 (2H), 3,94 (1H), 4,48 (2H), 7,24-7,36 (5H) ppm.

Anmerkung: Auf eine chromatographische Reinigung kann an dieser Stelle auch vollständig verzichtet werden.

#### Beispiel 1d

##### **(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

Die Lösung von 4(S)-[2-Methyl-1-benzyloxy-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (31,9 g, 124 mmol) in Ethanol (70 ml) versetzt man mit Pd/C (450 mg, 10%ig) und hydriert unter einer Atmosphäre aus Wasserstoff bei 23°C bis keine Aufnahme mehr erfolgt. Nach Filtration und Abzug des Lösungsmittels isoliert man 21,8 g (4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (116 mmol, 93.3%) als farblores Öl, das ohne Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,96 (1H), 3,87 (1H), 3,80 (1H), 3,55 (1H), 3,37 (1H), 2,99 (1H), 1,77 (1H), 1,45 (3H), 1,38 (3H), 1,36 (1H), 0,90 (3H), 0,88 (3H) ppm.

Anmerkung: Auf eine chromatographische Reinigung kann an dieser Stelle auch vollständig verzichtet werden.

#### Beispiel 1e

##### **(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (13,0 ml, 151,6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 l) gibt man bei -70°C DMSO (21,1 ml, 297 mmol) und nach 10 Minuten die Lösung von (4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (20,0 g, 106,2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 l). Nach 30 Minuten versetzt man mit Triethylamin (64,8 ml, 467 mmol) und rührt 1 Stunde bei -35°C. Wasser wird zugesetzt und das Gemisch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert nach Filtration im Vakuum. Isoliert werden 20,9 g (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-

2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (max. 106 mmol) als blass gelbes Öl, das ohne Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,03 (3H), 1,08 (3H), 1,35 (3H), 1,39 (1H), 1,44 (3H), 1,70 (1H), 3,82-4,04 (3H), 9,59 (1H) ppm.

5

Beispiel 1f

**(4S,3RS)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-butan-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

Man kühlt eine Lösung aus Methylmagnesiumbromid (120 ml, 3.0M in diethyl ether) auf 0°C und versetzt mit der Lösung von (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (42,2 g, 227 mmol) in Diethylether (800 ml) über einen Zeitraum von 2 Stunden. Nach 45 Minuten gießt man die Mischung in eine eiskalte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert nach Filtration im Vakuum. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan und isoliert 41,3 g (4S,3RS)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-butan-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (204 mmol, 89.9%) als farbloses Öl.

10

15

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,70+0,87+0,91 (6H), 1,01-1,18 (3H), 1,31-1,49 (7H), 1,68-1,92 (1H), 3,68-4,01 (5H) ppm.

20

Beispiel 1g

**(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-butan-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

Methode 1

Zu einer Lösung aus (4S,3RS)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-butan-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (41,3 g, 204 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 l) gibt man Molekularsieb (4Å, 4,0 g), N-Methylmorpholin-N-oxid (36 g, 307 mmol) and Tetrapropylammonium-perruthenat (331 g, 8382 mmol). Man rührt über Nacht, filtriert und reinigt den Rückstand durch Filtration über Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat. Isoliert werden 38,6 g (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-butan-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (193 mmol, 94.5%) als kristalliner Feststoff.

25

30

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,06 (3H), 1,12 (3H), 1,34 (3H), 1,35 (1H), 1,43 (3H), 1,63 (1H), 2,16 (3H), 3,85 (1H), 3,96 (1H), 4,03 (1H) ppm.

Methode 2

Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (1,49 ml, 13,45 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (36 ml) gibt man bei -70°C DMSO (1,9 ml, 26,8 mmol) und nach 10 Minuten die Lösung von (4S,3RS)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-butan-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (1,95 g, 9,64 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (36 ml). Nach 30 Minuten versetzt man mit Triethylamin

35



(5,52 ml, 39,86 mmol) und rührt 1 Stunde bei -35°C. Wasser wird zugesetzt und das Gemisch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert nach Filtration im Vakuum. Man reinigt durch Filtration über Kieselgel und isoliert 1,36 g (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-butan-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (6,79 mmol, 70,5%) als farblosen Feststoff.

Anmerkung: Eine Reinigung kann an dieser Stelle auch ausschliesslich durch Umkristallisation des festen Rohproduktes erfolgen.

#### 10 Beispiel 1h

**(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan** Eine Lösung von Diisopropylamin (21,9 ml, 155,8 mmol) in THF (77 ml) versetzt man unter einer Atmosphäre aus Argon bei -30°C mit n-BuLi (57 ml, 143 mmol, 2,5M in Hexan) und rührt 15 Minuten bei 0°C. Man versetzt mit Toluol (77 ml), kühlt auf -70°C und versetzt mit der Lösung aus (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-butan-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (26,0 g, 129,9 mmol) in Toluol (182 ml) und 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU; 31,5 ml, 261 mmol). Man lässt die Temperatur innerhalb 1,5 Stunden auf -20°C ansteigen, tropft innerhalb einer Stunde die Lösung von Allylbromid (56 ml, 647 mmol) in Toluol (130 ml) zu und lässt innerhalb von 1,5 Stunden auf 23°C erwärmen. Unter Eiskühlung gießt man in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat.

Isoliert werden 24,7 g (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (102,8 mmol, 79%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.81 (1H), 5.02 (1H), 4.95 (1H), 4.04 (1H), 3.95 (1H), 3.85 (1H), 2.60 (2H), 2.29 (2H), 1.62 (1H), 1.41 (3H), 1.32 (3H), 1.31 (1H), 1.13 (3H), 1.06 (3H) ppm.

## Beispiel 2

- Am Beispiel der Herstellung von (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (Beispiel 1; A-XIV, R<sup>1a'</sup>= R<sup>1b'</sup>= CH<sub>3</sub>, R<sup>15a</sup>= R<sup>15b</sup>= CH<sub>3</sub>, R<sup>2a</sup>= H, R<sup>2b</sup>= Allyl) ausgehend von Pantolacton (A-II, R<sup>1a'</sup>= R<sup>1b'</sup>= CH<sub>3</sub>) wird
- 5 das in WO 99/07692 beschriebene Verfahren mit dem neuen, hier beschriebenen Verfahren hinsichtlich der Gesamtausbeute verglichen. Dabei wurden auf jeder Stufe die Einzelausbeuten aus mehreren analog durchgeführten Ansätzen gemittelt, um eventuell vorhandene individuelle Schwankungen auszugleichen. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

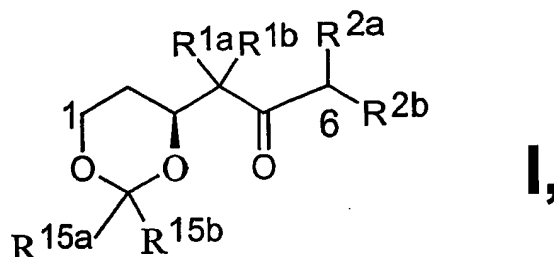
10

	Verfahren analog zu WO 99/07692	Hier beschriebenes Verfahren
Gesamtausbeute (A-II to A-XIV):	13.1 % v.E.	37.2 % v.E.
Gesamtausbeute (A-II to A-XIV):	7.1 % d.Th.	19.1 % d.Th.
Mittlere Ausbeute pro Stufe	78.6 % d.Th.	87.5 % d.Th.

Die Gesamtausbeute nach dem neuen Verfahren beträgt in diesem Beispiel 269% des in WO 99/07692 beschriebenen Verfahrens.

**Patentanspruch**

- 5 1. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Epothilon-Fragmente der allgemeinen Formel I,



- 10 worin  
 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,  
 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl oder  
 15 gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,  
 R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe,  
 q 3 bis 6,  
 einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische  
 20 bedeuten.

2. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Epothilon-Fragmente nach Anspruch 1,

- 25 worin  
 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich sind und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 2, 3 oder 4,  
 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl oder C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,  
 R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe,  
 30 q 3 bis 6,  
 bedeuten.

3. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Epothilon-Fragmente nach Anspruch 1,  
 worin  
 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich sind und Methyl, Ethyl, Aryl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-  
 Gruppe mit m = 2 oder 3,  
 5 R<sup>2a</sup> Wasserstoff,  
 R<sup>2b</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,  
 R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich sind und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-  
 Gruppe, oder  
 R<sup>15a</sup> Wasserstoff, und  
 10 R<sup>15b</sup> Aryl,  
 q 4 oder 5,  
 bedeuten.

4. (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 15 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 20 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 25 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 30 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 35 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2,2-(1,4-tetramethylen)-[1,3]dioxan  
 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan

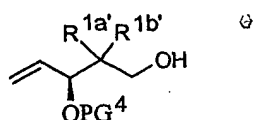
- (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
5 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
10 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2,2-(1,5-pentamethylen)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
15 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
20 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
25 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
30 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
35 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
(4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan

- (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-en-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-en-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
 5 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-en-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-5-in-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-in-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-6-in-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan  
 (4S,2RS)-4-(2-Methyl-3-oxo-oct-7-in-2-yl)-2-(2-cyan-phenyl)-[1,3]dioxan

10

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, enthaltend die Syntheseschritte (Schema 1) der

- 15 Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel A-V,



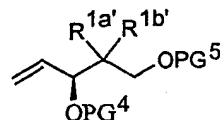
A-V

worin

$R^{1a'}$  und  $R^{1b'}$  dieselbe Bedeutung wie  $R^{1a}$  und  $R^{1b}$  in Anspruch 1 haben, und  $OPG^4$  eine Schutzgruppe, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden kann, vorzugsweise eine Tetrahydropyranyl-Gruppe, ist,

20

in eine Verbindung der allgemeinen Formel A-VI,



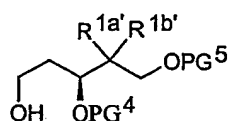
A-VI

worin

- 25  $OPG^5$  eine Schutzgruppe, die hydrogenolytisch unter Verwendung eines Katalysators gespalten werden kann, vorzugsweise eine Benzyl-Gruppe, ist,

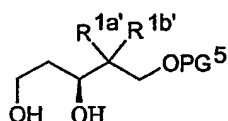
Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel A-VI in eine Verbindung der allgemeinen Formel A-VII,

30



A-VII

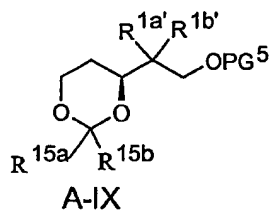
Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel A-VII in eine Verbindung der allgemeinen Formel A-VIII ,



A-VIII

5

Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel A-VIII in eine Verbindung der allgemeinen Formel A-IX ,



A-IX

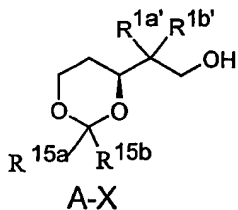
10 worin

$R^{15a}$  und  $R^{15b}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

oder gegebenenfalls der direkten Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel A-VII in die Verbindung der allgemeinen Formel A-IX,

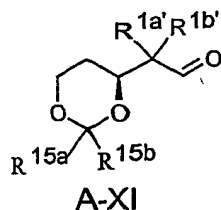
15

Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel A-IX in eine Verbindung der allgemeinen Formel A-X ,



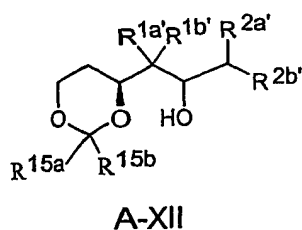
A-X

20 Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel A-X in eine Verbindung der allgemeinen Formel A-XI ,



Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel A-XI in eine Verbindung der allgemeinen Formel A-XII,

5

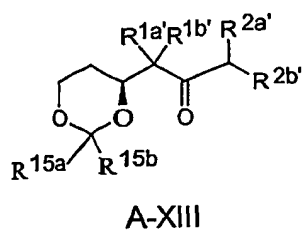


worin

$R^{2a'}$  und  $R^{2b'}$  dieselbe Bedeutung wie  $R^{2a}$  und  $R^{2b}$  in Anspruch 1 haben,

sowie Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel A-XII in eine Verbindung der allgemeinen Formel A-XIII (= Verbindung der allgemeinen Formel I)

10



- 15 und gegebenenfalls, falls  $R^{2a'}$  und/oder  $R^{2b'}$  in A-XIII gleich Wasserstoff ist, Einführung eines weiteren Restes  $R^{2a'}$ , der die in Formel I für  $R^{2a}$  angegebenen Bedeutungen, ausgenommen Wasserstoff, haben kann.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/14758

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D319/06 C07D319/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 07692 A (SCHERING) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application page 13 -page 26; claims; figure SCH.1; examples 1-18, 1A-M	1, 4, 5
X	DE 199 08 767 A (SCHERING) 19 October 2000 (2000-10-19) example 24	1
X	claims; examples 11, 16, 34, 1M	4
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2003

Date of mailing of the international search report

29/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/14758

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. SCHINZER: "STUDIES TOWARDS THE TOTAL SYNTHESIS OF EPOTHILONES" CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL., vol. 2, no. 11, 1996, pages 1477-82, XP002237982 VCH PUBLISHERS., US ISSN: 0947-6539 page 1477 -page 1480 -----	4,5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/14758

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9907692	A	18-02-1999	DE 19735574 A1	11-02-1999
			DE 19735575 A1	11-02-1999
			DE 19735578 A1	11-02-1999
			DE 19748928 A1	29-04-1999
			DE 19749717 A1	06-05-1999
			DE 19751200 A1	20-05-1999
			DE 19813821 A1	23-09-1999
			AU 9340998 A	01-03-1999
			WO 9907692 A2	18-02-1999
			EP 1005465 A2	07-06-2000
			JP 2001512723 T	28-08-2001
			ZA 9810403 A	15-05-2000
DE 19908767	A	19-10-2000	DE 19908767 A1	19-10-2000

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

**Internationales Aktenzeichen**

PCT/EP 02/14758

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D319/06 C07D319/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

### C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 07692 A (SCHERING) 18. Februar 1999 (1999-02-18) in der Anmeldung erwähnt Seite 13 -Seite 26; Ansprüche; Abbildung SCH.1; Beispiele 1-18,1A-M ---	1,4,5
X	DE 199 08 767 A (SCHERING) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) Beispiel 24	1
X	Ansprüche; Beispiele 11,16,34,1M ---	4
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

**\*A\*** Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

**L** Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausoffenbart).

\*O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

**\*P** Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*) Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

**'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist**

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

11. April 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/04/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/14758

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	<p>D. SCHINZER: "STUDIES TOWARDS THE TOTAL SYNTHESIS OF EPOTHILONES"</p> <p>CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL.,</p> <p>Bd. 2, Nr. 11, 1996, Seiten 1477-82,</p> <p>XP002237982</p> <p>VCH PUBLISHERS., US</p> <p>ISSN: 0947-6539</p> <p>Seite 1477 -Seite 1480</p> <p>-----</p>	4,5

# INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/14758

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9907692 A	18-02-1999	DE 19735574 A1	11-02-1999
		DE 19735575 A1	11-02-1999
		DE 19735578 A1	11-02-1999
		DE 19748928 A1	29-04-1999
		DE 19749717 A1	06-05-1999
		DE 19751200 A1	20-05-1999
		DE 19813821 A1	23-09-1999
		AU 9340998 A	01-03-1999
		WO 9907692 A2	18-02-1999
		EP 1005465 A2	07-06-2000
		JP 2001512723 T	28-08-2001
		ZA 9810403 A	15-05-2000
DE 19908767 A	19-10-2000	DE 19908767 A1	19-10-2000